

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

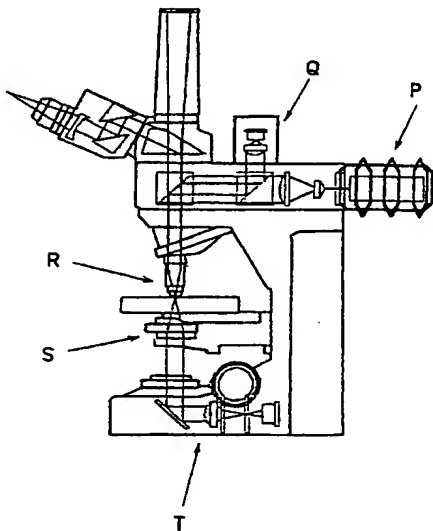
(10) 国際公開番号
WO 01/14863 A1

- (51) 国際特許分類: **G01N 25/16** 213-0012 神奈川県川崎市高津区坂戸3丁目2番1号 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: **PCT/JP00/05716**
- (22) 国際出願日: 2000年8月24日 (24.08.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/238950 1999年8月25日 (25.08.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人 神奈川科学技術アカデミー (KANAGAWA ACADEMY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒
- (72) 発明者; および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北森武彦 (KITAMORI, Takehiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷2-32-2-304 Tokyo (JP). 渡慶次学 (TOKESHI, Manabu) [JP/JP]; 〒214-0021 神奈川県川崎市多摩区宿河原4-30-8 エルム宿河原401 Kanagawa (JP). 常見 亮 (TSUNEMI, Ryo) [JP/JP]; 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島6丁目10-17 セントラル新大阪406 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 西澤利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒150-0042 東京都渋谷区宇田川町37-10 麻仁ビル6階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: DESKTOP THERMAL LENS MICROSCOPE

(54) 発明の名称: デスクトップ熱レンズ顕微鏡装置



(57) Abstract: A desktop thermal lens microscope for detecting a chemical reaction in a micro region within a glass chip, or the like, more conveniently at any place. The desktop thermal lens microscope comprises small laser light sources such as semiconductor lasers as a pumping light source and a detection light source. Since a pumping light source system (P), a detection light source system (Q) and a thermal lens microscope optical system (R, S, T) are integrally provided in a single housing, the size of the desktop thermal lens microscope is as small as that of a desktop microscope.

(57) 要約:

励起光源および検出光源として半導体レーザー等の小型レーザー光源を備え、励起光源系 (P)、検出光源系 (Q) および熱レンズ顕微鏡光学系 (R, S, T) を単一器体に一体化することにより、卓上型顕微鏡程度に小型化されており、ガラスチップ内等の微小領域の化学反応の検出を、任意の場所で、より簡便に実施することが可能であるデスクトップ熱レンズ顕微鏡を提供する。

WO 01/14863 A1



(81) 指定国 (国内): CA, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

デスクトップ熱レンズ顕微鏡装置

技術分野

この出願の発明は、デスクトップ熱レンズ顕微鏡に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、微小空間内において精度の高い超微小粒子分析が可能であり、また、卓上型であり、任意の場所での簡便な測定が可能である、デスクトップ熱レンズ顕微鏡に関するものである。

技術背景

半導体や生体、機能材料などのマイクロオーダーを扱う先端科学技術の研究開発や製造において、化学反応をガラスチップ上等の微小空間で行い分析などに利用するための化学反応の集積化技術は、化学反応の高速性、必要試料の極少性などの利点により、オンサイト分析の拡大が期待でき、世界的に研究が進められている。微小空間内での吸光度分析をコンパクトな分析機器で実施することが可能となれば、集積化したシステムのスケールメリットにより、分析作業の機動性が飛躍的に高まり、効率的かつ汎用的な化学分析システムの集積化が実現されることが期待されている。

一方、この出願の発明者らによって、液中試料の光吸収により発生する熱レンズ効果を利用した光熱変換吸光分析器の研究開発がなされ、従来技術の改善に関して多くの成果が見出され、実用化への道が開かれた。この熱レンズ効果を利用した光熱変換吸光分析器のコンパクト化に関して、一部の研究室レベルでの研究開発がなされているものの、これらの研究は限られた分析を目的としており、汎用性の高い熱レンズ効果を利用した光熱変換吸光分析器としては、励起光源や検出光源にガスレーザーが広く用いられており、測定部や検出部（光電変換部）の光学系は光学ベースによる複雑なシステムアップがなされているため、大型であ

り可搬性に欠け、この光熱変換吸光分析器を利用した分析実験の実施場所を限定する要因となっている。熱レンズ効果を利用した光熱変換吸光分析器は、分析可能な対象が広いことなどの多くの利点を持つことから、汎用性の高い小型化、特に卓上型化が強く期待されている。

この出願の発明は、以上の通りの事情に鑑みてなされたものであり、卓上型顕微鏡程度に小型化されており、ガラスチップ内等での化学反応の検出を、任意の場所で、より簡便に実施することが可能であるデスクトップ熱レンズ顕微鏡を提供することを課題としている。

発明の課題

この出願の発明は、上記の課題を解決するものとして、光学顕微鏡に励起光と検出光を入射し、励起光が試料中に照射されることにより形成される熱レンズに検出光を入射し、熱レンズによる検出光の拡散を測定することにより試料中の物質の検出を行う熱レンズ顕微鏡であって、励起光源および検出光源としての小型レーザー光源を備え、励起光源、検出光源および熱レンズ顕微鏡光学系が単一器体に装着一体化されていることを特徴とするデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置を提供する。

また、この出願の発明は、上記のデスクトップ熱レンズ顕微鏡について、ロックインアンプ信号処理をおこなうためにチョッパを備え、その駆動をPLL制御し励起光の変調を行う変調機構を有していることを特徴とするデスクトップ熱レンズ顕微鏡とともに、回折格子を備え、これにより検出光と励起光の分離を行い、検出光のみ摘出することを特徴とするデスクトップ熱レンズ顕微鏡を提供する。

さらに、この出願の発明は、上記のデスクトップ熱レンズ顕微鏡を用いてチップ上の微小空間における超微量の化学分析を行うことを特徴とする化学分析方法を提供する。

図面の簡単な説明

図 1 は、この出願の発明の熱レンズ顕微鏡超微量分析装置の構成例を示した図である。

図 2 は、図 1 の装置例のさらに詳細な光学系ブロック図である。

なお、図中の符号は以下のものを示している。

- P 励起光学源系
- Q 検出光源系
- R 対物レンズ系
- S コンデンサレンズ系
- T 受光系
- 1 励起光源
- 2 チョッパ
- 3 ビームエキスパンダー
- 4 検出光源
- 5 コリメーターレンズ
- 6 ダイクロックミラー
- 7 ビームスプリッタ
- 8 対物レンズ
- 9 試料チップ
- 10 コンデンサレンズ
- 11 ミラー
- 12 集光レンズ
- 13 アパーチャ
- 14 干渉フィルタ
- 15 ピンホール
- 16 フォトディテクター
- 17 ダイクロイックミラー

発明を実施するための最良の形態

この出願の発明においては、上記のとおり、励起光源および検出光源として小型レーザー光源を備え、励起光源、検出光源および熱レンズ顕微鏡光学系を単一器体に装着一体化することにより、コンパクトな機構を持つデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置を実現する。

図1および図2は、この出願の発明のデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置の構成例を示す光学系ブロック図である。

この出願の発明のデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置においては、図1に例示したように、デスクトップ型の顕微鏡のように単一の器体に全ての要素を装着一体化している。

この場合の要素は、励起光源系（P）、検出光源系（Q）とともに、顕微鏡光学系としての対物レンズ系（R）、コンデンサレンズ系（S）、受光系（T）により基本的に構成されている。

なお、この発明において、「単一器体」との規定は、上記要素が配設される器体が素材の構成として本来的に単一のものに限定されることを意味していない。

「単一器体」とは、複数個のパーツ（部分）が空間位置を離間されて配置されているものでないことを意味しているのである。

従って、たとえば励起光源系（P）、検出光源系（Q）、受光系（T）等の要素は、ねじ止め構造、係止構造、嵌合構造、スライド構造等によって一体化連結されていればよいのである。

そこで、図2に沿って、さらに詳しく具体例を説明すると、励起光は励起光源（1）から出力される。励起光源（1）には小型の半導体レーザーをはじめ、半導体レーザー励起固体レーザーやガスレーザーのような小型レーザー光源の各種のものが用いられる。励起光源（1）から出力された励起光は、チョッパ（2）によって変調され、さらに、ビームエキスパンダー（3）により平面波として射出される。この出願の発明のデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置においては、好適

には、ロックインアンプにより信号処理をおこなうために、チョッパを備え、その駆動はPLL制御され、励起光の変調が行われる。ビームエキスパンダー（3）は、Aの方向にコリメーション調整が可能である。また、ビームエキスパンダー（3）は、Bの方向に2軸の芯出調整が可能である。

一方、励起光源（1）と同様に小型レーザー光源である検出光源（4）から出力された検出光は、コリメーターレンズ（5）により平行な光線束として射出され、ダイクロックミラー（6）により、励起光と同軸にて合成される。検出光は、コリメーターレンズ（5）の2軸移動により、芯出調整が可能である。励起光と検出光とは波長が異なり、ここでは検出光の波長の方が励起光の波長より長いものとする。

励起光と検出光からなる合成光は、ビームスプリッタ（7）によって反射され、対物レンズ（8）を通過し、ステージに設置された試料チップ（9）に照射される。試料内部においては、合成光を構成する励起光の一部により光熱変換現象に基づき熱レンズが形成され、熱レンズを通過した検出光は拡散し、光熱変換に関わらなかった励起光とともに試料中を透過する。原理的には励起光も熱レンズの影響を受けるが、検出光に比べてわずかである。ステージは、装置を小型にするため対物レンズに隣接しており、また、位置が固定されている。

試料チップ（9）からの透過光は、コンデンサレンズ（10）によって、光軸方向の調整がなされ、平行光としてミラー（11）によってダイクロイックミラー（17）に入力される。ダイクロイックミラー（17）によって励起光の波長を持つ成分は反射され、検出光の波長以上の成分が透過する。この透過光は、ピンホール（15）で結像するように設定された集光レンズ（12）で絞られ、アパーチャ（13）を通過して、干渉フィルタ（14）へ入力される。干渉フィルタ（14）では、検出光のみが透過し、ピンホール（15）を通過し、フォトディテクター（16）に入力され電気信号に変換される。電気信号は、ロックインアンプに入力され、チョッパ（2）を制御するチョッパ制御装置からのリファレンス信号と併せて計測される。ロックインアンプから出力される計測結果を示す

信号は、コンピュータに入力され、試料チップ（９）の分析がなされる。

この出願の発明の熱レンズ顕微鏡装置においては、単一器体に光源光学系を一体化していることから振動ノイズを減少させ、その光学系の構成により励起光出力の効率的利用が可能となり、ストレー光の削減が図られる。

これにより、 S/N が向上される。また、チョッパーによりロックインアンプ処理の精度向上と、熱レンズ信号の位置情報取得が可能となる。

なお、光源については、波長選択が可能とされてよく、半導体レーザー等の小型レーザー光源が交換可能とされてよい。

さらにまた、この発明のデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置においては、回折格子を用いて検出光と励起光の分離を行い、検出光のみ摘出することも可能である。フィルタを用いた場合には、検出光にノイズが残留することが問題となっていたが、回折格子を用いることにより低ノイズで検出感度（ S/N ）を高くし、被測定物の検出精度を向上させることが可能となる。

この出願の発明は、以上の特徴を持つものであるが、以下に実施例を示し、さらに具体的に説明する。

実施例

図１および図２に例示したデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置を試作し、窒素酸化物（ NO 、 NO_2 ）の定量分析を実施した。

試作したデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置に関しては、励起光には波長 532 nm、出力 100 mW の半導体 YAG レーザー（第 2 高調波）を、また、検出光には波長 680 nm、出力 5 mW の半導体レーザーを用いた。変調周波数を安定させるために、チョッパの駆動回路には PLL 制御を適用した。

窒素酸化物の定量分析に関しては、アルカリ性（ $pH 13$ ）の過酸化水素水溶液にタバコ煙中の窒素酸化物を亜硝酸イオンとして酸化吸収させ、発色試薬である $N-1$ -ナフチルエチレンジアミント反応させて、赤紫色（ピーク吸光度波長 545 nm）に呈色させる。これを、ガラスチップ内のチャンネルに導入して熱レ

ンズ顕微鏡で検出を行った。なお、チョッパによる変調周波数は937Hzであった。

その結果、従来の熱レンズ顕微鏡装置と同様に窒素酸化物の定量分析を実施することができた。従来の熱レンズ顕微鏡装置(W150×D100×H80(cm))と比較して、試作した熱レンズ顕微鏡装置(W30×D50×H50(cm))は十分な小型がなされたと考えられる。

また、小型化の際に、励起光源、検出光源および熱レンズ顕微鏡光学系を一体化したことにより、振動等の外来ノイズを軽減する効果を得ることができ、測定における耐環境性の高いデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置が実現した。

産業上の利用可能性

この出願の発明により、小型で可搬性があり、かつ、空間分解能や定量分析能力に優れた超微量分析顕微鏡が実現する。この出願の発明のデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置により、微小空間内における化学分析を実施することが可能となり、化学反応の高速性、必要試料の極少性などの利点により、分析作業の機動性が飛躍的に高まり、効率的かつ汎用的な化学分析システムの集積化が実現されることが期待されている。

請求の範囲

1. 光学顕微鏡に励起光と検出光を入射し、励起光が試料中に照射されることにより形成される熱レンズに検出光を入射し、熱レンズによる検出光の拡散を測定することにより試料中の物質の検出を行う熱レンズ顕微鏡であって、励起光源および検出光源としての小型レーザー光源を備え、励起光源、検出光源および熱レンズ顕微鏡光学系が単一器体に装着一体化されていることを特徴とするデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置。
2. 請求項1記載のデスクトップ熱レンズ顕微鏡であって、ロックインアンプ信号処理をおこなうためにチョッパを備え、その駆動をPLL制御し励起光の変調を行う変調機構を有していることを特徴とするデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置。
3. 請求項1記載のデスクトップ熱レンズ顕微鏡であって、回折格子を備え、これにより検出光と励起光の分離を行い、検出光のみ抽出することを特徴とするデスクトップ熱レンズ顕微鏡装置。
4. 請求項1ないし3のいずれかのデスクトップ熱レンズ顕微鏡を用いてチップ上の微小空間における超微量の化学分析を行うことを特徴とする化学分析方法。

図 1

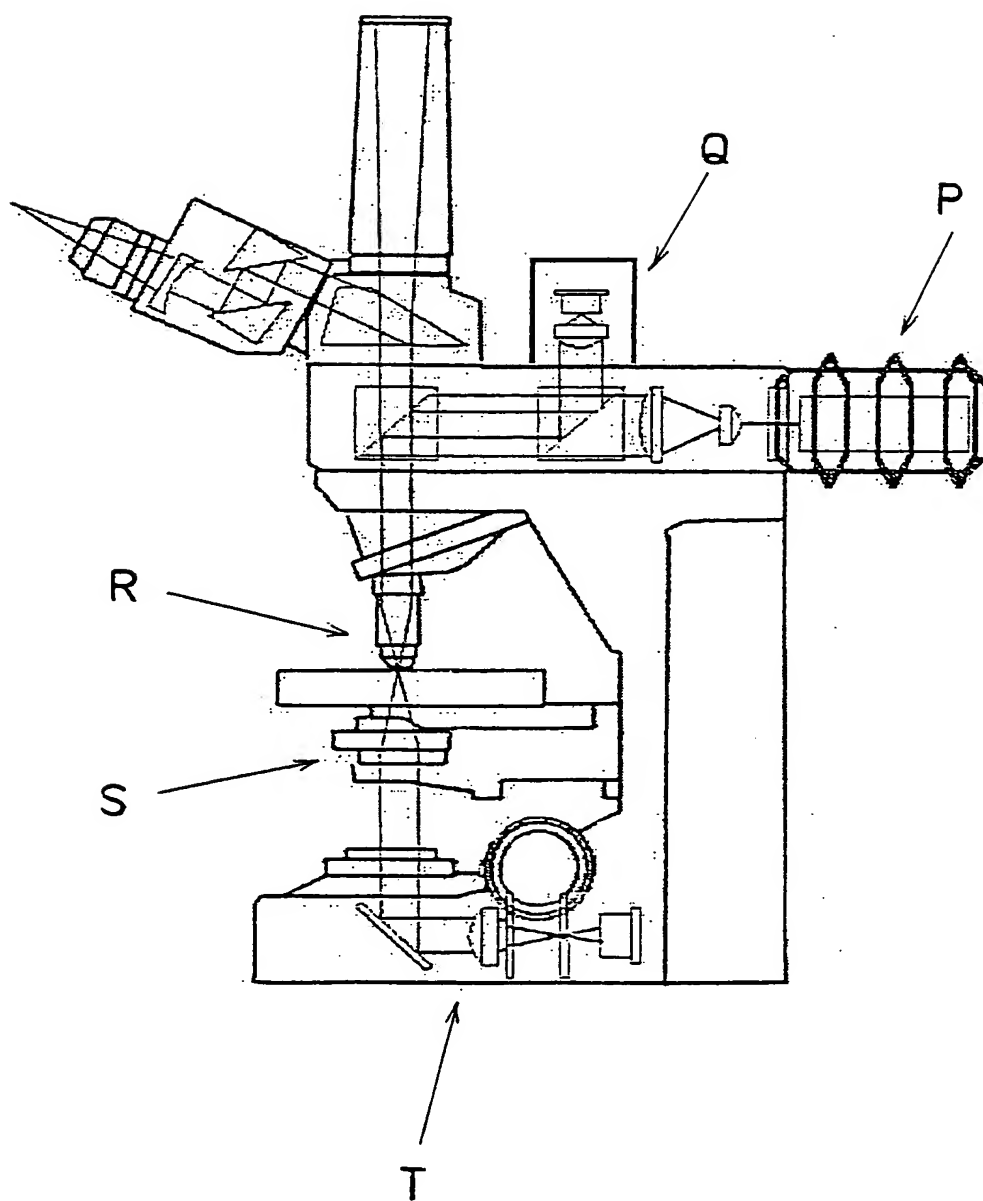
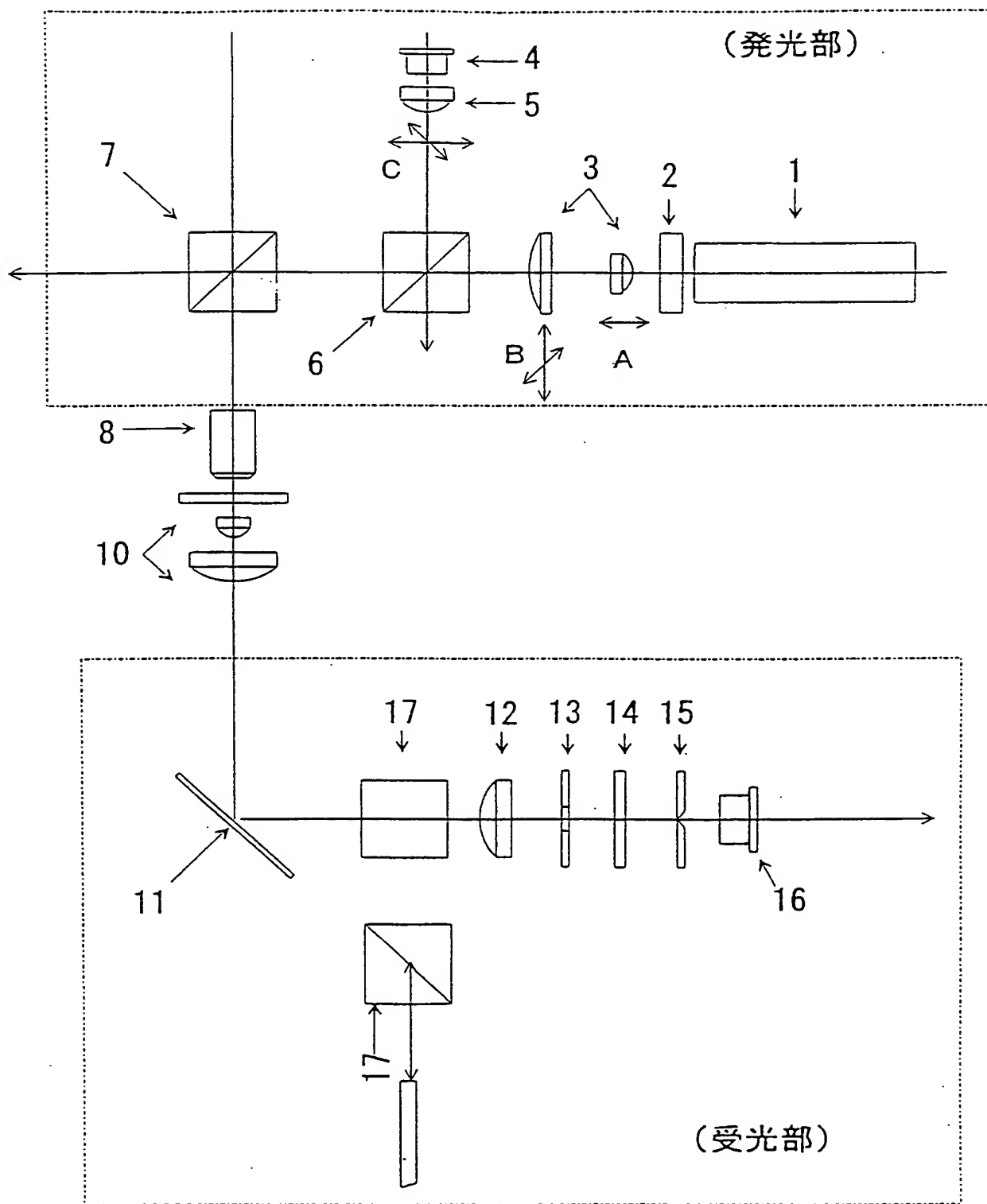




図 2





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N25/16, G02B21/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 10-153561, A (Bunshi Bio Photonics Kenkyusho K.K.), 09 June, 1998 (09.06.98), Full text; Figs. 1 to 7 (Family: none)	1-4
A	Takehiko KITAMORI, "Netsu Lens Kenbikyoku", <i>Bunseki</i> , No.11, (Japan) (05.11.98), pp.847-853	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 November, 2000 (01.11.00)

Date of mailing of the international search report
14 November, 2000 (14.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



4

8

4

8

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05716

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ G01N25/16		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ G01N25/16, G02B21/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2000年 日本国登録実用新案公報 1994-2000年 日本国実用新案登録公報 1996-2000年		
国際調査で使用する電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JICSTファイル (JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-153561, A (株式会社分子バイオホトニクス研究所) 9. 6月. 1998 (09. 06. 98) 全文, 図1-7 (ファミリーなし)	1-4
A	北森武彦, "熱レンズ顕微鏡", ぶんせき, 第11号, (日) (05. 11. 98)、第847-853	1-4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 11. 00	国際調査報告の発送日 14.11.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 野村 伸雄 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	2J 9311

